

(新聞発表用)

1	販売名	ゾレア皮下注用																																																																																																																																																
2	一般名	オマリズマブ（遺伝子組換え）																																																																																																																																																
3	申請者名	ノバルティス ファーマ株式会社																																																																																																																																																
4	成分・分量	1 バイアル中、オマリズマブ（遺伝子組換え） 202.5 mg を含有																																																																																																																																																
5	用法・用量	<p>通常、成人にはオマリズマブ（遺伝子組換え）として1回75～375 mgを2又は4週間毎に皮下に注射する。1回あたりの投与量並びに投与間隔は、初回投与前の血清中総IgE濃度及び体重に基づき、下記の投与量換算表により設定する。</p> <p>4週間毎投与</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与前の血清中総IgE濃度 (IU/mL)</th> <th colspan="8">体重 (kg)</th> </tr> <tr> <th>&gt;30～40</th> <th>&gt;40～50</th> <th>&gt;50～60</th> <th>&gt;60～70</th> <th>&gt;70～80</th> <th>&gt;80～90</th> <th>&gt;90～125</th> <th>&gt;125～150</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥30～100</td> <td>75 mg</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> </tr> <tr> <td>&gt;100～200</td> <td>150 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>&gt;200～300</td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td colspan="5"></td> </tr> <tr> <td>&gt;300～400</td> <td>300 mg</td> <td colspan="7"></td> </tr> <tr> <td>&gt;400～500</td> <td colspan="8" rowspan="3">4週間毎投与の表に該当しない場合には2週間毎投与の表に従い投与すること</td> </tr> <tr> <td>&gt;500～600</td> </tr> <tr> <td>&gt;600～700</td> </tr> </tbody> </table> <p>2週間毎投与</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与前の血清中総IgE濃度 (IU/mL)</th> <th colspan="8">体重 (kg)</th> </tr> <tr> <th>&gt;30～40</th> <th>&gt;40～50</th> <th>&gt;50～60</th> <th>&gt;60～70</th> <th>&gt;70～80</th> <th>&gt;80～90</th> <th>&gt;90～125</th> <th>&gt;125～150</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥30～100</td> <td colspan="8">2週間毎投与の表に該当しない場合には4週間毎投与の表に従い投与すること</td> </tr> <tr> <td>&gt;100～200</td> <td colspan="6"></td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> </tr> <tr> <td>&gt;200～300</td> <td colspan="3"></td> <td>225 mg</td> <td>225 mg</td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> <td>375 mg</td> </tr> <tr> <td>&gt;300～400</td> <td colspan="2">225 mg</td> <td>225 mg</td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>&gt;400～500</td> <td>225 mg</td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>375 mg</td> <td>375 mg</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>&gt;500～600</td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>375 mg</td> <td colspan="4">投与不可</td> </tr> <tr> <td>&gt;600～700</td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> <td>375 mg</td> <td colspan="5"></td> </tr> </tbody> </table> <p>投与量換算表では、本剤の臨床推奨用量である0.008 mg/kg/[IU/mL]以上（2週間間隔皮下投与時）又は0.016 mg/kg/[IU/mL]以上（4週間間隔皮下投与時）となるよう投与量が設定されている。</p>	投与前の血清中総IgE濃度 (IU/mL)	体重 (kg)								>30～40	>40～50	>50～60	>60～70	>70～80	>80～90	>90～125	>125～150	≥30～100	75 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg	>100～200	150 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg			>200～300	225 mg	300 mg	300 mg						>300～400	300 mg								>400～500	4週間毎投与の表に該当しない場合には2週間毎投与の表に従い投与すること								>500～600	>600～700	投与前の血清中総IgE濃度 (IU/mL)	体重 (kg)								>30～40	>40～50	>50～60	>60～70	>70～80	>80～90	>90～125	>125～150	≥30～100	2週間毎投与の表に該当しない場合には4週間毎投与の表に従い投与すること								>100～200							225 mg	300 mg	>200～300				225 mg	225 mg	225 mg	300 mg	375 mg	>300～400	225 mg		225 mg	225 mg	300 mg	300 mg			>400～500	225 mg	225 mg	300 mg	300 mg	375 mg	375 mg			>500～600	225 mg	300 mg	300 mg	375 mg	投与不可				>600～700	225 mg	300 mg	375 mg					
投与前の血清中総IgE濃度 (IU/mL)	体重 (kg)																																																																																																																																																	
	>30～40	>40～50	>50～60	>60～70	>70～80	>80～90	>90～125	>125～150																																																																																																																																										
≥30～100	75 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg																																																																																																																																										
>100～200	150 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg																																																																																																																																												
>200～300	225 mg	300 mg	300 mg																																																																																																																																															
>300～400	300 mg																																																																																																																																																	
>400～500	4週間毎投与の表に該当しない場合には2週間毎投与の表に従い投与すること																																																																																																																																																	
>500～600																																																																																																																																																		
>600～700																																																																																																																																																		
投与前の血清中総IgE濃度 (IU/mL)	体重 (kg)																																																																																																																																																	
	>30～40	>40～50	>50～60	>60～70	>70～80	>80～90	>90～125	>125～150																																																																																																																																										
≥30～100	2週間毎投与の表に該当しない場合には4週間毎投与の表に従い投与すること																																																																																																																																																	
>100～200							225 mg	300 mg																																																																																																																																										
>200～300				225 mg	225 mg	225 mg	300 mg	375 mg																																																																																																																																										
>300～400	225 mg		225 mg	225 mg	300 mg	300 mg																																																																																																																																												
>400～500	225 mg	225 mg	300 mg	300 mg	375 mg	375 mg																																																																																																																																												
>500～600	225 mg	300 mg	300 mg	375 mg	投与不可																																																																																																																																													
>600～700	225 mg	300 mg	375 mg																																																																																																																																															
6	効能・効果	気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）																																																																																																																																																
7	備考	本剤は、抗IgE抗体製剤である。 取扱区分：新有効成分含有医薬品 添付文書(案)は別紙として添付																																																																																																																																																

## 添付文書(案)

〔 年 月作成 (新様式第1版) 〕

日本標準商品分類番号 87229

## 貯法:

凍結を避け、2～8℃に保存  
使用期限:  
包装に表示の使用期限内に  
使用すること

## 気管支喘息治療剤

(ヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体製剤)  
生物由来製品、劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品  
(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

承認番号	000000000000
薬価収載	年月
販売開始	年月
国際誕生	2002年6月

## ゾレア®皮下注用

Xolair® for S.C. Injection

オマリズマブ(遺伝子組換え)注射用凍結乾燥製剤

NOVARTIS

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(赤枠)

## 【組成・性状】

ゾレア®皮下注用は、1バイアル中に下記成分・分量を含有する凍結乾燥注射剤で、用時、日局注射用水で溶解して用いる。

有効成分	オマリズマブ(遺伝子組換え)	1バイアル中の含有量	202.5mg
		本剤の調製方法に基づき、日局注射用水(遺伝子組換え)1.4mLに溶解した溶液1.2mL中に含まれる量(注)	150mg
添加物		白糖	145.5mg
		L-ヒスチジン塩酸塩	2.8mg
		L-ヒスチジン	1.8mg
		ポリソルベート20	0.5mg
性状		白色の塊で、溶解後は、無色から微黄色で、澄明又はわずかに混濁した粘性のある液。	
pH		5.8～6.5(溶解後)	
浸透圧		273～455mmol/kg(溶解後)	

本剤の有効成分であるオマリズマブ(遺伝子組換え)はヒト化ウスモノクローナル抗体である。オマリズマブ(遺伝子組換え)の製造工程において、ブタペプトン(胃)、遺伝子組換えインスリン(アナログ)及びヒトインスリン(遺伝子組換え)を使用している。なお、遺伝子組換えインスリン(アナログ)及びヒトインスリン(遺伝子組換え)の製造工程においては、ウシペプトン(骨)を使用している。

注) 本剤溶解後の溶液は粘性があるため、注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから150mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

## 【効能又は効果】

気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る)

## &lt;効能又は効果に関連する使用上の注意&gt;

高用量の吸入ステロイド薬及び複数の喘息治療薬を併用しても症状が安定せず、通年性吸入抗原に対して陽性を示し、体重及び初回投与前血清中総IgE濃度が投与量換算表で定義される基準を満たす場合に本剤を追加して投与すること。

症状が安定しないとは、下記の症状のいずれかが改善しないことを示す。

- ・ 喘息に起因する明らかな呼吸機能の低下(FEV<sub>1.0</sub>が予測正常値に対し80%未満)
- ・ 毎日喘息症状が観察される
- ・ 週1回以上夜間症状が観察される

## 【用法及び用量】

通常、成人にはオマリズマブ(遺伝子組換え)として1回75～375mgを2又は4週間毎に皮下に注射する。1回あたりの投与量並びに投与間隔は、初回投与前の血清中総IgE濃度及び体重に基づき、下記の投与量換算表により設定する。

## 投与量換算表(1回投与量)

投与前の血清中総IgE濃度(IU/mL)	体重(kg)							
	>30～	>40～	>50～	>60～	>70～	>80～	>90～	>125～
≥30～100	40 75 mg	50 150 mg	60 150 mg	70 150 mg	80 150 mg	90 150 mg	125 300 mg	150 300 mg
>100～200	150 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg		
>200～300	225 mg	300 mg	300 mg					
>300～400	300 mg							
>400～500	4週間毎投与の表に該当しない場合には2週間毎投与の表に従い投与すること							
>500～600								
>600～700								

## 2週間毎投与

投与前の血清中総IgE濃度(IU/mL)	体重(kg)							
	>30～	>40～	>50～	>60～	>70～	>80～	>90～	>125～
≥30～100	40	50	60	70	80	90	125	150
>100～200	2週間毎投与の表に該当しない場合には4週間毎投与の表に従い投与すること							
>200～300			225 mg	225 mg	225 mg	225 mg	300 mg	300 mg
>300～400			225 mg	225 mg	300 mg	300 mg		
>400～500	225 mg	225 mg	300 mg	300 mg	375 mg	375 mg		
>500～600	225 mg	300 mg	300 mg	375 mg	投与不可			
>600～700	225 mg	300 mg	375 mg					

投与量換算表では、本剤の臨床推奨用量である0.008 mg/kg/[IU/mL]以上(2週間間隔皮下投与時)又は0.016 mg/kg/[IU/mL]以上(4週間間隔皮下投与時)となるよう投与量が設定されている。

## &lt;用法及び用量に関連する使用上の注意&gt;

1. 1バイアルあたり1.4mLの日局注射用水で溶解する。溶液1.2mLがオマリズマブ(遺伝子組換え)150mgに相当する。(「適用上の注意」の項参照)
2. 投与量並びに投与間隔は、初回投与前の血清中総IgE濃度及び体重を基に、投与量換算表により設定し、投与量換算表に該当しない患者への投与は行わないこと。
3. 本剤投与中に体重が変化した場合には、投与量換算表に基づいて投与量並びに投与間隔を再設定すること。ただし、本剤投与によりIgEの消失半減期が延長し、血清中総IgE濃度が上昇するので本剤投与中に測定した血清中総IgE濃度による用法・用量の再設定は行わないこと。(「臨床検査値に及ぼす影響」の項参照)
4. 本剤投与中に喘息症状の改善が認められた場合においても、投与量換算表により設定された投与量を変更しないこと。

## 【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与は、気管支喘息の治療に精通している医師のもとで行うこと。
- (2) 本剤の投与によりショック、アナフィラキシー様症状が発現する可能性があるため、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には、投与を中止し直ちに適切な処置を行うこと。なお、ショック、アナフィラキシー様症状は本剤投与後2時間以内に発現することが多いが、2時間以上経過してから発現することもある。また、長期間の定期的投与後においても発現することがある。本剤投与後にショック、アナフィラキシー様症状が発現する可能性があること、及びその徴候や症状について患者に十分説明し、異常が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう、患者を指導すること。（「重大な副作用」及び「その他の注意」(1)の項参照）
- (3) 本剤は気管支拡張薬、ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等と異なり、すでに起こっている発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、患者に十分に説明しておく必要がある。
- (4) 気管支喘息患者に本剤を投与中、大発作をみた場合には気管支拡張薬あるいはステロイド薬を投与する必要がある。
- (5) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイドの減量をはかる場合には十分な管理下で徐々に行うこと。
- (6) 本剤投与中の喘息患者において、アレルギー性肉芽腫性血管炎（Churg-Strauss 症候群）があらわれることがあり、これらの多くは経口ステロイド剤の減量・中止時に発現している。本剤使用時は、好酸球数の推移及び発疹、肺症状の悪化（肺の浸潤等）、心臓合併症（心筋炎等）、ニューロパシー等の血管炎症状に注意すること。
- (7) 本剤の投与中止により、通常、遊離IgE濃度及び症状が治療前の状態に戻る。
- (8) 用法及び用量どおり16週間使用しても効果が認められない場合には、漫然と投与を続けないう注意すること。
- (9) 本剤投与中にめまい、疲労、失神、傾眠があらわれることがあるため、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する場合には十分に注意させること。
- (10) 本剤はIgEと複合体を形成し、遊離IgEを減少させる。IgEは寄生虫感染に対する宿主防御機能に関与する因子の1つと考えられていることから、寄生虫感染のリスクが高い地域に旅行する場合には注意すること。
- (11) 本剤は、製造工程の極めて初期の段階（セルバンク作製時）で、遺伝子組換えインスリン（アナログ）及びヒトインスリン（遺伝子組換え）を使用している。これらの遺伝子組換えインスリン（アナログ）及びヒトインスリン（遺伝子組換え）のマスターセルバンク及びワーキングセルバンクにおいて、米国産及びカナダ産のウシ骨由来ペプトンを培地成分として使用している。いずれも最終製品の成分としては含まれていない。本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）がヒトに伝播したとの報告はなく、TSEに関する理論的なリスク評価値は、一定の安全性を確保する目安に達しており、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低い。本剤の投与に際しては、その旨の患者又はその保護者への説明を考慮すること。

2. 副作用

国内で気管支喘息患者を対象として実施された臨床試験284例中134例（47.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な臨床症状は、注射部位紅斑53例（18.7%）、注射部位そう痒感26例（9.2%）、注射部位腫脹24例（8.5%）、注射部位疼痛20例（7.0%）、注射部位熱感14例（4.9%）、注射部位硬結13例（4.6%）、注射部位出血12例（4.2%）、蕁麻疹、けん怠感各5例（1.8%）等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下、失神、蕁麻疹、舌浮腫、口唇浮腫、咽・喉頭浮腫等のショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常

が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明 (注1)	5%以上 (注2)	1%～5% 未満 (注2)	1%未満 (注2)
血液	—	—	—	血小板数減少
神経系障害	錯感覚、失神	—	頭痛	傾眠、めまい
血管障害	起立性低血圧	—	—	潮紅
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咽頭炎、咳嗽、アレルギー性気管支痙攣、喉頭浮腫	—	—	—
胃腸障害	下痢	—	—	消化不良、悪心
過敏症	血管浮腫	—	蕁麻疹、そう痒症、発疹	—
皮膚	光線過敏、脱毛	—	—	—
筋骨格系	関節痛、筋痛、関節腫脹	—	—	—
全身障害	体重増加、インフルエンザ様疾患	—	けん怠感	熱感、疲労、腕の腫脹
注射部位	—	紅斑、腫脹、そう痒感、疼痛、出血	熱感、硬結	発疹、腫瘍、浮腫、蕁麻疹、しびれ感、不快感
その他	寄生虫感染	—	—	—

注1) 外国でのみ発現した副作用は、頻度不明とした。

注2) 国内で患者を対象に実施された全ての臨床試験から算出した。

3. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているので、慎重に投与すること。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物試験（サル）で本剤が胎盤を通過することが報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物試験（サル）で乳汁中への移行が報告されている。〕

5. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

6. 臨床検査値に及ぼす影響

本剤は血中IgEと複合体を形成するため、IgEの消失半減期が延長し、血清中総IgE濃度が上昇する。従って、本剤投与中のIgE測定値を、用法・用量の再設定には用いないこと。また、高IgE血症を示す疾患（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症等）の診断やアレルギー性の喘息の治療効果の診断の根拠として用いないこと。

7. 適用上の注意

- (1) 投与経路：  
本剤の投与は、皮下投与のみとし、静脈内及び筋肉内への投与は行わないこと。
- (2) 調製前の準備：  
投与量が150mgを超える場合は複数のバイアルを使用する（「(4)投与時 投与容量一覧表」参照）。この場合、必要数の注射筒及び注射針（18ゲージ、25ゲージ）を用意すること。
- (3) 調製方法：  
1) 本剤の溶解には日局注射用水以外は使用しないこと。

2) 溶解方法

- ① 18ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて、1バイアルあたり日局注射用水1.4mLを採取し、バイアル内の粉末にかかるように注入し、バイアルを立てた状態で約1分間渦を描くように回転させる。この間バイアルは振ったりせず静かに回し、泡が立たないようにすること。
  - ② 次のいで約5分毎に5～10秒間バイアルを回し、完全に粉末を溶解させる。
  - ③ 溶解には約15～20分程度を要するが、20分以上かかる場合もある。その場合、溶液中にゲル状の粒子が見えなくなるまで②の操作を繰り返す。40分以内に溶解しない場合には使用しないこと。また、溶解時に泡立ちが見られることがある。
- 3) 溶解後は出来るだけ速やかに使用すること。直ちに使用しない場合は、2～8℃で保存し、8時間以内に使用すること。使用後の残液は使用しないこと。

(4) 投与方法：

- 1) 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。
- 2) 本剤1バイアルを日局注射用水1.4mLに溶解した溶液1.2mLがオマリズマブ(遺伝子組換え)150mgに相当する。下記投与容量一覧表を参考に、必要バイアル数を溶解し、投与に必要な総投与容量を18ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて採取する。
- 3) 採取後25ゲージの注射針に交換し、皮下注射する。溶液は粘性があるため、注射するのに5～10秒を要する場合がある。
- 4) 1回につき1.2mL(150mg)を超えて投与する場合には、1箇所当たり1.2mLを超えないように部位を分けて投与すること。

投与容量一覧表

オマリズマブ(遺伝子組換え)投与量	必要バイアル数	総投与容量
75mg	1本	0.6mL
150mg	1本	1.2mL
225mg	2本	1.8mL
300mg	2本	2.4mL
375mg	3本	3.0mL

8. その他の注意

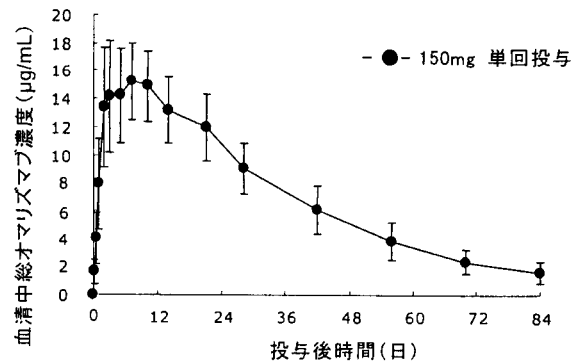
- (1) 国内臨床試験において、アナフィラキシーは報告されていないが、海外臨床試験において報告されており発現頻度は0.1% (7例/5,367例)であった。また、海外市販後の自発報告において、アナフィラキシー及びアナフィラキシーの可能性のある過敏症反応の発現頻度は、少なくとも0.2%と推定され、そのうち約30%は本剤投与2時間以降に発現していた。
- (2) 悪性腫瘍の発現頻度は、国内臨床試験において本剤群0.2% (1例/589例)、対照群0.3% (1例/393例)、海外臨床試験において本剤群0.5% (25例/4,645例)、対照群0.2% (6例/2,694例)であった。これらの合計は、本剤群0.5% (26例/5,234例)、プラセボ群0.2% (7例/3,087例)と本剤群で高かったが、統計学的に有意差はなかった。なお、本剤に長期間暴露した場合の影響及び悪性腫瘍のリスクが高い患者(例：高齢者、喫煙者)に使用した場合の影響は不明である。本剤のがん原性試験は、一般的にがん原性試験に使用されるマウス及びラットのIgEと結合しないことから、実施されていない。
- (3) 本剤の臨床試験は、国内で48週間まで、海外では4年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
- (4) 動物を用いた反復皮下投与毒性試験において、カニクイザルでは15 mg/kg/週以上(幼若動物)及び30 mg/kg/週以上(成熟動物)の群で、チンパンジーでは250 mg/kg/週の群で血小板数の減少が報告されている。
- (5) 海外臨床試験において、本剤のエアロゾル製剤(未承認)を吸入した場合に、抗オマリズマブ抗体が発現したとの報告がある。

【薬物動態】

血清中オマリズマブ(遺伝子組換え)濃度<sup>1)</sup>

日本人健康成人男子19名(血清中総IgE濃度：32～96 IU/L、体

重：50.5～69.8 kg)に、本剤150mgを単回皮下投与した。その時の血清中オマリズマブ(遺伝子組換え)濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった。



血清中オマリズマブ(遺伝子組換え)濃度推移 (平均値±標準偏差)

血清中オマリズマブ(遺伝子組換え)の薬物動態パラメータ(n=19)

投与量 (mg)	t <sub>max</sub> (日)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>1/2</sub> (日)	AUC <sub>0-inf</sub> (日・µg/mL)	V <sub>z</sub> /F (L)	CL/F (mL/日)
150	7 [2~14]	16.7 ± 2.7	21.0 ± 3.5	642 ± 134	7.25 ± 1.33	242 ± 45.4

t<sub>max</sub>は中央値[範囲]、その他は平均値±標準偏差

【臨床成績】

1. 国内臨床試験<sup>2)</sup>

中等症から重症のアレルギー性喘息患者(高用量吸入ステロイド薬に加え、喘息治療薬1剤以上を併用してもコントロール不十分な患者)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を既存治療に上乗せ投与した。朝のピークフローのベースライン値は本剤群(151例)323 L/min、プラセボ群(164例)328 L/minであり、最終評価時の平均改善量は本剤群で15.45 L/min、プラセボ群で2.25 L/min、群間差[95%信頼区間]は13.19L/min [5.93、20.46]と、プラセボ群に比して本剤群で有意に多かった(p<0.001、投与群、投与間隔及びベースライン値を共変量としたANCOVA)。高用量の吸入ステロイド薬及び喘息治療薬を2剤以上併用もしくは経口ステロイド薬を併用しているにもかかわらず、喘息症状がある(毎日の喘息症状がある、週1回以上の夜間症状がある、%FEV<sub>1,0</sub>が予測値の80%未満のいずれかを満たす)という条件に合致する部分集団(効能・効果に合致する部分集団)においては、朝のピークフローのベースライン値は本剤群(70例)308 L/min、プラセボ群(91例)301 L/minであり、最終評価時の平均改善量は本剤群で13.92 L/min、プラセボ群で3.15 L/min、群間差[95%信頼区間]は10.77L/min [1.49、20.04]と、プラセボ群に比して本剤群で有意に多く(p=0.023、投与群、投与間隔及びベースライン値を共変量としたANCOVA)、試験全体での結果とほぼ同様であった。

2. 海外臨床試験<sup>3)</sup>

重症持続型アレルギー性喘息患者(高用量吸入ステロイド薬に加え、長時間作用型β<sub>2</sub>刺激薬を併用してもコントロール不十分な患者)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を上乗せ投与した結果、治療投与期間(28週間)あたりの喘息増悪(全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息症状の悪化)の頻度は、本剤群(209例)0.68回、プラセボ群(210例)0.91回、群間比[95%信頼区間]は0.738 [0.552、0.998]と、プラセボ群に比して本剤群で有意に低かった(p=0.042、投与群、投与間隔、実施国、喘息治療薬及びベースライン値を共変量としたボアソン回帰分析)。

【薬効薬理】

本剤は、ヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体であり、IgEと高親和性受容体 (FcεRI) の結合を阻害することで、好塩基球、肥満細胞などの炎症細胞の活性化を抑制する。

1. IgEに対する阻害作用<sup>2,4)</sup>

本剤はヒトIgEとFcεRIの結合を競合的に阻害し、血清中遊離IgE濃度を減少させた。なお、本剤はすでにFcεRIと結合したIgEには結合しない。

2. ヒスタミン遊離に対する効果<sup>4)</sup>

ブタクサ特異的IgEでの感作時に本剤を添加することにより、ブタクサ抗原刺激によるヒト好塩基球からのヒスタミン遊離が抑制された。

3. 気道収縮に対する効果<sup>5)</sup>

気管支喘息患者において、抗原吸入による即時型喘息反応及び遅発型喘息反応が抑制された。

4. 気道過敏性に対する効果<sup>6)</sup>

気管支喘息患者において、メサコリンに対する気道過敏性が改善した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：オマリズマブ(遺伝子組換え)

Omalizumab(Genetical Recombination)

分子量：約149,000

本質：ヒト化マウス抗ヒトIgEモノクローナル抗体に由来する軽鎖(C<sub>104</sub>H<sub>1609</sub>N<sub>278</sub>O<sub>350</sub>S<sub>6</sub>；分子量：23,895.03)と重鎖(C<sub>220</sub>H<sub>3395</sub>N<sub>588</sub>O<sub>675</sub>S<sub>15</sub>；分子量：49,372.00)をコードするDNAの導入によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される糖蛋白質

【包装】

ゾレア皮下注用 1バイアル

【主要文献】

- 1) 社内資料:薬物動態試験
- 2) 社内資料:国内臨床試験
- 3) Humbert, M. et al.: Allergy 60, 309, 2005
- 4) 社内資料:薬理試験
- 5) Fahy, J. V. et al.: Am. J. Resp. Crit. Care Med. 155, 1828, 1997
- 6) Boulet, L. P. et al.: Am. J. Resp. Crit. Care Med. 155, 1835, 1997

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報・コミュニケーション部

〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30



「輸入品」  
製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社  
東京都港区西麻布4-17-30

(新聞発表用)

1	販 売 名	リカルボン錠 1mg(小野薬品工業) ボノテオ錠 1mg(アステラス製薬)
2	一 般 名	ミドロン酸水和物
3	申 請 者 名	小野薬品工業株式会社 アステラス製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1錠中ミドロン酸水和物として1mg含有
5	用 法 ・ 用 量	通常,成人にはミドロン酸水和物として1mgを1日1回,起床時に十分量(約180mL)の水(又はぬるま湯)とともに経口投与する. なお,服用後少なくとも30分は横にならず,飲食(水を除く)並びに他の薬剤の経口摂取も避けること.
6	効 能 ・ 効 果	骨粗鬆症
7	備 考	取扱い区分:1-(1) 新有効成分含有医薬品 添付文書(案)を別紙として添付. 本剤はビスホスホネート系薬剤である.

200〇年〇月初版作成

日本標準商品分類番号873999

劇薬  
指定医薬品  
処方せん医薬品<sup>1)</sup>

骨粗鬆症治療剤  
**リカルボン錠 1mg**  
《RECALBON®》  
ミノドロン酸水和物錠

承認番号	〇〇〇〇〇〇
薬価収載	200〇年〇月
販売開始	200〇年〇月
国際誕生	200〇年〇月

貯 法: 室温保存  
使用期限: 外箱に表示(3年)

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 食道狭窄又はアカラシア(食道弛緩不能症)等の食道通過を遅延させる障害のある患者〔本剤の食道通過が遅延することにより、食道局所における副作用発現の危険性が高くなる。〕
- (2) 服用時に上体を30分以上起こしていることのできない患者
- (3) 本剤の成分あるいは他のビスホスホネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (4) 低カルシウム血症の患者〔血清カルシウム値が低下し低カルシウム血症の症状が悪化するおそれがある。〕
- (5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

## 【組成・性状】

販売名	リカルボン錠1mg
成分・含量(1錠中)	ミノドロン酸水和物・1mg
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン
剤形	フィルムコーティング錠

外形			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)	色調	識別コード
表面	裏面	側面					
			約6.6	約3.0	約0.10	白色	<b>D00 621</b>

## 【効能・効果】

骨粗鬆症

## 【効能・効果に関連する使用上の注意】

- (1) 本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。
- (2) 男性患者での安全性及び有効性は確立していない。

## 【用法・用量】

通常、成人にはミノドロン酸水和物として1mgを1日1回、起床時に十分量(約180mL)の水(又はぬるま湯)とともに経口投与する。  
なお、服用後少なくとも30分は横にならず、飲食(水を除く)並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。

## 【用法・用量に関連する使用上の注意】

投与にあたっては次の点を患者に指導すること。

- (1) 本剤は水(又はぬるま湯)で服用すること。水以外の飲料(Ca、Mg等の含量の特に高いミネラルウォーターを含む)、食物及び他の薬剤と一緒に服用すると、吸収を妨げることがあるので、起床後、最初の飲食前に服用し、かつ服用後少なくとも30分は水以外の飲食を避ける。
- (2) 食道及び胃所への副作用の可能性を低下させるため、速やかに胃内へと到達させることが重要である。服用に際しては、以下の事項に注意すること。
  - 1) 口腔咽頭刺激の可能性があるので、本剤を嚙んだり又は口中で溶かしたりしないこと。
  - 2) 十分量(約180mL)の水(又はぬるま湯)とともに服用し、服用後30分は横たわらないこと。
  - 3) 就寝時又は起床前に服用しないこと。

## 【使用上の注意】

## 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 嚥下困難、食道炎、胃炎、十二指腸炎、又は潰瘍等の上部消化管障害がある患者〔上部消化管粘膜に対し、刺激作用を示すことがあるので基礎疾患を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 重篤な腎障害のある患者〔排泄が遅延するおそれがある。〕

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 上部消化管に関する副作用が報告されているので、これらの症状があらわれた場合は、本剤の服用を中止して診察を受けるよう指導すること。
- (2) 骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。
- (3) 患者の食事によるカルシウム、ビタミンDの摂取が不十分な場合は、カルシウム又はビタミンDを補給すること。ただし、カルシウム補給剤及びカルシウム、アルミニウム、マグネシウム含有製剤は、本剤の吸収を妨げることがあるので、服用時刻を変えて服用させること。(「相互作用」の項参照)
- (4) ビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例のほとんどが抜歯等の歯科処置や局所感染に関連して発現しており、また、静脈内投与された癌患者がほとんどであったが、経口投与された骨粗鬆症患者等においても報告されている。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。本剤の投与にあたっては、患者に十分な説明を行い、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科に受診するよう注意すること。

注) 処方せん医薬品：注意-医師等の処方せんにより使用すること。

### 3. 相互作用

#### 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
水以外の飲料、食物 特に牛乳や乳製品 のような高カルシウム含有飲食物 多価陽イオン(カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウム等) 含有製剤 ミネラル入りビタ ミン剤、制酸剤等	同時に服用すると本剤の吸収に影響を与える恐れがあるので、本剤の服用後少なくとも30分は左記の飲食物や薬剤を摂取・服用しないよう、患者を指導すること。	本剤は多価陽イオンと錯体を形成することがあるので、併用すると本剤の吸収を低下させる。

### 4. 副作用

承認時までの調査における1,108例中206例(18.6%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主なものは胃・腹部不快感35例(3.2%)、腹痛27例(2.4%)、血中カルシウム減少22例(2.0%)及び胃炎15例(1.4%)等であった。(承認時)

#### (1) 重大な副作用

##### 上部消化管障害

十二指腸潰瘍(0.3%)、胃潰瘍(0.1%)等の上部消化管障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

#### (2) 重大な副作用(類薬)

##### 1) 低カルシウム血症

他のビスホスホネート系薬剤において痙攣、テタニー、しびれ、失見当識、QT延長等を伴う低カルシウム血症があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

##### 2) 肝機能障害・黄疸

他のビスホスホネート系薬剤において重篤な肝機能障害・黄疸があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

##### 3) 顎骨壊死・顎骨髄炎

他のビスホスホネート系薬剤において顎骨壊死・顎骨髄炎があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

#### (3) その他の副作用

次の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

	1~5%未満	1%未満
過敏症		発疹、瘙痒、アレルギー性皮膚炎
消化器	胃・腹部不快感、腹痛、胃炎	逆流性食道炎、悪心、嘔吐、下痢、便秘、腹部膨満、消化不良、食欲不振、口内炎、口唇炎
血液		白血球減少、赤血球減少、血小板減少、単球増加
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 $\gamma$ -GTP上昇、ビリルビン上昇、アルカリホスファターゼ上昇、LDH上昇
腎臓		BUN上昇、尿酸上昇、クレアチニン上昇
筋・骨格系	血中カルシウム減少	アルカリホスファターゼ減少、CK(CPK)上昇

	1~5%未満	1%未満
精神神経系		しびれ、坐骨神経痛、めまい
その他		胸痛、コレステロール増加、脱毛、膀胱炎、副鼻腔炎、倦怠感、血圧上昇、血中リン上昇、血中リン減少

### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔他のビスホスホネート系薬剤と同様、生殖試験(ラット)において、低カルシウム血症による分娩障害の結果と考えられる母動物の死亡並びに出生率の低下等がみられている。〕
- ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出されるので、妊娠する可能性のある婦人へは、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔全身循環への放出量はビスホスホネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスホスホネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。〕
- 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を中止させること。〔母動物(ラット)へ投与した場合、乳汁中に移行することが示されている。〕

### 6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

### 7. 過量投与

#### (1) 症状

低カルシウム血症、上部消化管障害(胃不調、胸やけ、食道炎、胃炎、又は胃潰瘍等)が発現する可能性がある。

#### (2) 処置

吸収を抑えるために、多価陽イオンを含有する制酸剤あるいは牛乳を投与する。また、未吸収薬剤を除去するために胃洗浄を考慮する。なお、低カルシウム血症には必要に応じて、カルシウムの静脈内投与等の処置を行う。

### 8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

#### 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

#### (1) 単回投与

健康高齢男女各10例(65~79歳)及び非高齢男女各10例(20~31歳)にミノドロン酸水和物1mgを空腹時に単回経口投与したとき、高齢・非高齢者とも性差は認められなかった。また、高齢者のC<sub>max</sub>、AUC及び投与後24時間までの尿中未変化体排泄率は非高齢者に比べて2.1倍、2.4倍及び2.0倍高く、加齢により本剤の吸収率は上昇することが示唆された。)

対象	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	尿中排泄率 (%)
非高齢 男子	0.3134 ±0.2176	1.4 ±0.6	1.325 ±0.845	8.2 ±3.4	0.40 ±0.18
非高齢 女子	0.2564 ±0.1186	1.2 ±0.6	1.074 ±0.379	11.5 ±2.8	0.28 ±0.09
高齢 男子	0.5555 ±0.2516	1.3 ±0.5	2.814 ±1.196	9.7 ±1.3	0.74 ±0.37
高齢 女子	0.6512 ±0.4425	1.2 ±0.7	3.051 ±2.285	9.9 ±1.9	0.75 ±0.56

平均値±標準偏差



(2) 反復投与

健康成人男子10例にミノドロン酸水和物2 mgを1日1回7日間反復投与したときの血漿中未変化体濃度は遅くとも投与7日目に定常状態に到達していると推察された。反復投与7日目のCmax及びAUCは投与初日と比較してそれぞれ1.1倍及び1.3倍であった。<sup>2)</sup>

(注)本剤の承認された用量は「1mgを1日1回、経口投与する。」である。

(3) 食事の影響

健康成人男子29例にミノドロン酸水和物1mgを空腹時に単回経口投与した時、血漿中濃度は投与後1.2時間で最高に達し、その濃度は0.39ng/mLで、消失半減期は9.7時間であった。また、食前30分投与では空腹時投与に比しCmaxは約0.5倍、AUCは約0.3倍に低下した。<sup>3)</sup>

投与条件	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
空腹時	1.2 ±0.7	0.3895 ±0.1767	1.549 ±0.682	9.7 ±3.5
食前30分	0.8 ±0.3	0.1913 ±0.1092	0.504 ±0.310	6.6 ±5.1

平均値±標準偏差

また、健康成人男子12例にミノドロン酸水和物4mgを空腹時、食前1時間又は食後3時間に単回経口投与した時、AUCは空腹時投与に比べ、食前1時間投与で約0.3倍、食後3時間投与で約0.1倍に低下した。<sup>4)</sup>

(注)本剤の承認された用量は「1mgを1日1回、経口投与する。」である。

2. 代謝

ミノドロン酸水和物をヒト肝及び小腸マイクロソーム中でインキュベートした際、代謝物の生成は認められなかった (*in vitro*)。<sup>5)</sup>

また、CYP発現系において、ヒトのチトクロームP450の分子種 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4) に対してほとんど阻害活性を示さなかった (*in vitro*)。<sup>6)</sup>

3. 排泄

健康高齢・非高齢男女各10例にミノドロン酸水和物1 mgを空腹時に単回経口投与したとき、投与後24時間までの尿中未変化体排泄率は非高齢男子で0.40%、非高齢女子で0.28%、高齢男子で0.74%、高齢女子で0.75%であった。<sup>1)</sup>

4. 蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は、<sup>14</sup>C-ミノドロン酸水和物添加濃度5~500ng/mLにおいて61.2%~61.9%であり、この濃度範囲においてほぼ一定であった (*in vitro*、超遠心法)。<sup>5)</sup>

【臨床成績】

1. 骨密度試験

退行期骨粗鬆症患者を対象とした48週間の第Ⅲ相二重盲検試験 (骨密度試験) において、本剤群 (122例) の腰椎平均骨密度の変化 (本剤投与前を100%とする) は106.0% (最終評価時<sup>\*1)</sup>) であり、本剤の骨密度増加効果が確認された。大腿骨近位部total骨密度の変化は103.6% (最終評価時<sup>\*1)</sup>) であり、本剤の骨密度増加効果が確認された。また、本剤は骨吸収マーカー (尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド:尿中NTX) を低下させ、骨吸収抑制作用を示すことが確認された。<sup>7)</sup>

投与期間	腰椎平均骨密度の変化 (本剤投与前を100%とする)
投与12週後	103.3% (121例)
投与24週後	104.6% (121例)
投与36週後	105.5% (120例)
投与48週後	106.0% (119例)
最終評価時 <sup>*1)</sup>	106.0% (122例)

\*1) 投与48週後又は投与中止時の時点

2. 骨折試験

退行期骨粗鬆症患者を対象とした2年間の第Ⅲ相二重盲検試験 (骨折試験) において、本剤群及びプラセボ群の椎体骨折発生率 (累積) はそれぞれ10.4%、24.0%であり (相対リスク減少率59%)、プラセボに対して有意な骨折防止効果が確認された (Log-rank検定: p<0.0001)。<sup>8)</sup>

	本剤群 (n=339)	プラセボ群 (n=328)
椎体骨折発生率(累積) <sup>*2)</sup>	10.4%	24.0%
新規椎体骨折発生率(累積) <sup>*3)</sup>	7.8%	18.5%
投与24週後以降の椎体骨折発生率(累積) <sup>*2)</sup>	4.7%	16.6%

\*2) 新規骨折+既存骨折の増悪

\*3) 新規骨折のみ

また、2年間投与による本剤群 (83例) の腰椎平均骨密度の変化 (本剤投与前を100%とする) は108.3% (最終評価時<sup>\*4)</sup>) で、プラセボに対して有意に大きかった (t検定: p<0.0001)。<sup>8)</sup>

さらに1年間延長して実施された継続試験において、3年間投与による本剤群 (194例) の椎体骨折発生率 (累積) は、12.4%であった。3年間投与時の1年毎の椎体骨折発生率 (累積) は1年目6.7%、2年目3.6%、3年目3.2%であった。3年間投与による本剤群 (56例) の腰椎平均骨密度の変化 (本剤投与前を100%とする) は110.3% (最終評価時<sup>\*5)</sup>) であった。<sup>9)</sup>

\*4) 投与104週後又は投与中止時の時点

\*5) 投与156週後又は投与中止時の時点

【薬効薬理】

1. 作用機序

以下の結果より、ミノドロン酸水和物は破骨細胞内でファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害し、破骨細胞の骨吸収機能を抑制することにより、骨代謝回転を低下させると考えられる。

- ラットに投与すると破骨細胞に取り込まれる。<sup>10)</sup>
- in vitro*において、ファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害する。<sup>10)</sup>
- ウサギ破骨細胞培養系において、破骨細胞数を減少させる。<sup>10)</sup>

2. 薬理作用

(1) 骨吸収抑制作用

ウサギ破骨細胞培養系において、骨からのI型コラーゲン架橋C-テロペプチド遊離を抑制する (*in vitro*)。<sup>12)</sup>

(2) 骨粗鬆症モデル動物における作用

- ラット卵巣摘出モデルにおいて、尿中デオキシピリジノリン濃度の上昇を抑制し、骨密度及び骨強度の低下を抑制する。<sup>13,14)</sup>
  - カニクイザル卵巣摘出モデルにおいて、尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド及びデオキシピリジノリン濃度の上昇を抑制する。また、骨密度及び骨強度の低下を抑制し、骨密度と骨強度には正の相関関係が認められる。<sup>15)</sup>
  - ラットステロイド誘発モデルにおいて、尿中デオキシピリジノリン濃度の上昇を抑制し、骨密度及び骨強度の低下を抑制する。<sup>16)</sup>
  - ラット不動化モデルにおいて、骨密度の低下を抑制する。<sup>16)</sup>
- (3) 骨石灰化に及ぼす影響

正常ラットにおいて、骨量を増加させる用量の100倍量まで、石灰化障害は認められていない。<sup>17)</sup>

また、ラット及びカニクイザル卵巣摘出モデルにおいて、類骨幅の増大は認められていない。<sup>14,15)</sup>

(4) 骨折治癒に及ぼす影響

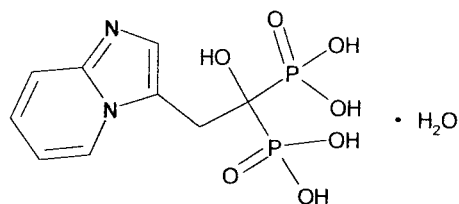
ラット腓骨骨折モデルにおいて、臨床用量の約1.5倍以上の用量で仮骨の吸収を遅延させたが、臨床用量の約15倍の用量まで骨強度の低下は認められていない。<sup>17)</sup>

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ミノドロン酸水和物 (Minodronic Acid Hydrate)

化学名：[1-Hydroxy-2-(imidazo [1,2-*a*] pyridin-3-yl) ethylidene] bisphosphonic acid monohydrate

構造式：



分子式：C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O

分子量：340.16

性状：本品は白色～微帯赤白色の結晶又は結晶性の粉末である。本品は水に極めて溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

融点：約250℃ (分解)

### 【包装】

リカルボン錠1mg：100錠 (PTP、バラ)  
140錠 (PTP)  
700錠 (PTP)

### 【主要文献】

- 1) 上里一雄ほか：薬理と臨床, 18(Suppl.1)：○, 2008
- 2) 前田 彰ほか：薬理と臨床, 18(Suppl.1)：○, 2008
- 3) 上里一雄ほか：薬理と臨床, 18(Suppl.1)：○, 2008
- 4) 前田 彰ほか：薬理と臨床, 18(Suppl.1)：○, 2008
- 5) 碓井孝志ほか：薬理と臨床, 18(Suppl.1)：○, 2008
- 6) 碓井孝志ほか：薬理と臨床, 18(Suppl.1)：○, 2008
- 7) 小野薬品工業：第Ⅲ相二重盲検骨密度試験(社内資料)
- 8) 小野薬品工業：第Ⅲ相二重盲検骨折試験(社内資料)
- 9) 小野薬品工業：第Ⅲ相骨折継続投与試験(社内資料)
- 10) 野崎一敏ほか：薬理と臨床, 18(Suppl.1)：○, 2008
- 11) 森 裕史ほか：破骨細胞数減少作用(社内資料)
- 12) 森 裕史ほか：薬理と臨床, 18(Suppl.1)：○, 2008
- 13) 森 裕史ほか：薬理と臨床, 18(Suppl.1)：○, 2008
- 14) Tanaka M.et al：Bone, 43：894, 2008
- 15) Mori H.et al：Bone, 43：840, 2008
- 16) 森 裕史ほか：薬理と臨床, 18(Suppl.1)：○, 2008
- 17) 野崎一敏ほか：薬理と臨床, 18(Suppl.1)：○, 2008

### 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

小野薬品工業株式会社 医薬情報部  
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号  
電話 0120-626-190

〔製造販売〕



**小野薬品工業株式会社**

大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

## 製薬、指定医薬品、処方せん医薬品

注意-医師等の処方せんにより使用すること

## 骨粗鬆症治療剤

ボノテオ<sup>®</sup>錠1mg

ミノドロン酸水和物錠

Bonoteo<sup>®</sup> Tablets 1mg

承認番号	〇〇〇〇〇〇
薬価収載	200〇年〇月
販売開始	200〇年〇月
国際誕生	200〇年〇月

貯法: 室温保存

使用期限: ケース等に表示(製造後3年)

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 食道狭窄又はアカラシア(食道弛緩不能症)等の食道通過を遅延させる障害のある患者[本剤の食道通過が遅延することにより、食道局所における副作用発現の危険性が高くなる。]
- 服用時に上体を30分以上起こしていることのできない患者
- 本剤の成分あるいは他のビスホスホネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 低カルシウム血症の患者[血清カルシウム値が低下し低カルシウム血症の症状が悪化するおそれがある。]
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

- 十分量(約180mL)の水(又はぬるま湯)とともに服用し、服用後30分は横たわらないこと。
- 就寝時又は起床前に服用しないこと。

## 【使用上の注意】

## 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 嚥下困難、食道炎、胃炎、十二指腸炎、又は潰瘍等の上部消化管障害がある患者[上部消化管粘膜に対し、刺激作用を示すことがあるので基礎疾患を悪化させるおそれがある。]
- 重篤な腎障害のある患者[排泄が遅延するおそれがある。]

## 2. 重要な基本的注意




- 上部消化管に関する副作用が報告されているので、これらの症状があらわれた場合は、本剤の服用を中止して診察を受けるよう指導すること。
- 骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。
- 患者の食事によるカルシウム、ビタミンDの摂取が不十分な場合は、カルシウム又はビタミンDを補給すること。ただし、カルシウム補給剤及びカルシウム、アルミニウム、マグネシウム含有製剤は、本剤の吸収を妨げることがあるので、服用時刻を変えて服用させること。(「相互作用」の項参照)
- ビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、顎骨壊死・顎骨骨髄炎があらわれることがある。報告された症例のほとんどが抜歯等の歯科処置や局所感染に関連して発現しており、また、静脈内投与された癌患者がほとんどであったが、経口投与された骨粗鬆症患者等においても報告されている。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。本剤の投与にあたっては、患者に十分な説明を行い、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科に受診するよう注意すること。

## 【組成・性状】

## 1. 組成

有効成分(1錠中)	添加物
ミノドロン酸水和物1mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン

## 2. 製剤の性状

剤形	色	外形・大きさ・重量		
		表	裏	側面
フィルムコーティング錠	白色			
		直径	厚さ	重量
		約6.6mm	約3.0mm	約0.10g

## 【効能・効果】

骨粗鬆症

## 【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。
- 男性患者での安全性及び有効性は確立していない。

## 【用法・用量】

通常、成人にはミノドロン酸水和物として1mgを1日1回、起床時に十分量(約180mL)の水(又はぬるま湯)とともに経口投与する。なお、服用後少なくとも30分は横にならず、飲食(水を除く)並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。

## 【用法・用量に関連する使用上の注意】

投与にあたっては次の点を患者に指導すること。

- 本剤は水(又はぬるま湯)で服用すること。水以外の飲料(Ca、Mg等の含量の特に高いミネラルウォーターを含む)、食物及び他の薬剤と一緒に服用すると、吸収を妨げることがあるので、起床後、最初の飲食前に服用し、かつ服用後少なくとも30分は水以外の飲食を避ける。
- 食道及び局所への副作用の可能性を低下させるため、速やかに胃内へと到達させることが重要である。服用に際しては、以下の事項に注意すること。
  - 口腔咽頭刺激の可能性があるので、本剤を嚙んだり又は口中で溶かしたりしないこと。

## 3. 相互作用

## 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
水以外の飲料、食物 特に牛乳や乳製品 のような高カルシウム含有飲食物 多価陽イオン(カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウム等)含有製剤 ミネラル入りビタミン剤 制酸剤 等	同時に服用すると本剤の吸収に影響を与える恐れがあるので、本剤の服用後少なくとも30分は左記の飲食物や薬剤を摂取・服用しないよう、患者を指導すること。	本剤は多価陽イオンと錯体を形成することがあるので、併用すると本剤の吸収を低下させる。

## 4. 副作用

承認時までの調査における1,108例中206例(18.6%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主なものは胃・腹部不快感35例(3.2%)、腹痛27例(2.4%)、血中カルシウム減少22例(2.0%)及び胃炎15例(1.4%)等であった。(承認時)

## (1) 重大な副作用

**上部消化管障害:**十二指腸潰瘍(0.3%)、胃潰瘍(0.1%)等の上部消化管障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

## (2) 重大な副作用(類案)

- 1) **低カルシウム血症:**他のビスホスホネート系薬剤において痙攣、テタニー、しびれ、失見当識、QT延長等を伴う低カルシウム血症があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **肝機能障害、黄疸:**他のビスホスホネート系薬剤において重篤な肝機能障害・黄疸があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **顎骨壊死、顎骨骨髓炎:**他のビスホスホネート系薬剤において顎骨壊死、顎骨骨髓炎があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

## (3) その他の副作用

次の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

	1~5%未満	1%未満
過敏症		発疹、痒疹、アレルギー性皮膚炎
消化器	胃・腹部不快感、腹痛、胃炎	逆流性食道炎、悪心、嘔吐、下痢、便秘、腹部膨満、消化不良、食欲不振、口内炎、口唇炎
血液		白血球減少、赤血球減少、血小板減少、単球増加
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 $\gamma$ -GTP上昇、ビリルビン上昇、アルカリホスファターゼ上昇、LDH上昇
腎臓		BUN上昇、尿酸上昇、クレアチニン上昇
筋・骨格系	血中カルシウム減少	アルカリホスファターゼ減少、CK(CPK)上昇
精神神経系		しびれ、坐骨神経痛、めまい
その他		胸痛、コレステロール増加、脱毛、膀胱炎、副鼻腔炎、倦怠感、血圧上昇、血中リン上昇、血中リン減少

## 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

## (1) 妊婦等:

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔他のビスホスホネート系薬剤と同様、生殖試験(ラット)において、低カルシウム血症による分娩障害の結果と考えられる母動物の死亡並びに出生率の低下等がみられている。〕
- 2) ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出されるので、妊娠する可能性のある婦人へは、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔全身循環への放出量はビスホスホネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスホスホネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。〕

(2) **授乳婦:**授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を中止させること。〔母動物(ラット)へ投与した場合、乳汁中に移行することが示されている。〕

## 6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

## 7. 過量投与

**症状:**低カルシウム血症、上部消化管障害(胃不調、胸やけ、食道炎、胃炎、又は胃潰瘍等)が発現する可能性がある。

**処置:**吸収を抑えるために、多価陽イオンを含有する制酸剤あるいは牛乳を投与する。また、未吸収薬剤を除去するために胃洗浄を考慮する。なお、低カルシウム血症には必要に応じて、カルシウムの静脈内投与等の処置を行う。

## 8. 適用上の注意

**薬剤交付時:**PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

## 【薬物動態】

## 1. 血中濃度

## (1) 単回投与

健康高齢男女各10例(65~79歳)及び非高齢男女各10例(20~31歳)にミノドロン酸水和物1mgを空腹時に単回経口投与したとき、高齢・非高齢者とも性差は認められなかった。また、高齢者のCmax、AUC及び投与後24時間までの尿中未変化体排泄率は非高齢者に比べて2.1倍、2.4倍及び2.0倍高く、加齢により本剤の吸収率は上昇することが示唆された。<sup>1)</sup>

対象	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	尿中 排泄率(%)
非高齢 男子	0.3134 ±0.2176	1.4±0.6	1.325 ±0.845	8.2±3.4	0.40±0.18
非高齢 女子	0.2564 ±0.1186	1.2±0.6	1.074 ±0.379	11.5±2.8	0.28±0.09
高齢 男子	0.5555 ±0.2516	1.3±0.5	2.814 ±1.196	9.7±1.3	0.74±0.37
高齢 女子	0.6512 ±0.4425	1.2±0.7	3.051 ±2.285	9.9±1.9	0.75±0.56

平均値±標準偏差

## (2) 反復投与

健康成人男子10例にミノドロン酸水和物2mgを1日1回7日間反復投与したときの血漿中未変化体濃度は遅くとも投与7日目に定常状態に到達していると推察された。反復投与7日目のCmax及びAUCは投与初日と比較してそれぞれ1.1倍及び1.3倍であった。<sup>2)</sup>

(注)本剤の承認された用量は「1mgを1日1回、経口投与する。」である。

## (3) 食事の影響

健康成人男子29例にミノドロン酸水和物1mgを空腹時に単回経口投与した時、血漿中濃度は投与後1.2時間で最高に達し、その濃度は0.39ng/mLで、消失半減期は9.7時間であった。また、食前30分投与では空腹時投与に比しCmaxは約0.5倍、AUCは約0.3倍に低下した。<sup>3)</sup>

投与条件	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
空腹時	1.2±0.7	0.3895±0.1767	1.549±0.682	9.7±3.5
食前30分	0.8±0.3	0.1913±0.1092	0.504±0.310	6.6±5.1

平均値±標準偏差

また、健康成人男子12例にミノドロン酸水和物4mgを空腹時、食前1時間又は食後3時間に単回経口投与した時、AUCは空腹時投与に比べ、食前1時間投与で約0.3倍、食後3時間投与で約0.1倍に低下した。<sup>4)</sup>

(注)本剤の承認された用量は「1mgを1日1回、経口投与する。」である。

2. 代謝<sup>5)</sup>

ミノドロン酸水和物をヒト肝及び小腸ミクロソーム中でインキュベートした際、代謝物の生成は認められなかった(*in vitro*)。また、CYP発現系において、ヒトのチトクロームP450の分子種(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4)に対してほとんど阻害活性を示さなかった(*in vitro*)。

## 3. 排泄

健康高齢・非高齢男女各10例にミノドロン酸水和物1mgを空腹時に単回経口投与したとき、投与後24時間までの尿中未変化体

排泄率は非高齢男子で0.40%、非高齢女子で0.28%、高齢男子で0.74%、高齢女子で0.75%であった。<sup>1)</sup>

#### 4. 蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は、<sup>14</sup>C-ミノドロン酸水和物添加濃度5～500ng/mLにおいて61.2%～61.9%であり、この濃度範囲においてはほぼ一定であった(*in vitro*, 超遠心法)。<sup>6)</sup>

### 【臨床成績】

#### 1. 骨密度試験

退行期骨粗鬆症患者を対象とした48週間の第Ⅲ相二重盲検試験(骨密度試験)において、本剤群(122例)の腰椎平均骨密度の変化(本剤投与前を100%とする)は106.0%(最終評価時<sup>\*1)</sup>)であり、本剤の骨密度増加効果が確認された。大腿骨近位部total骨密度の変化は103.6%(最終評価時<sup>\*1)</sup>)であり、本剤の骨密度増加効果が確認された。また、本剤は骨吸収マーカー(尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド:尿中NTX)を低下させ、骨吸収抑制作用を示すことが確認された。<sup>7)</sup>

投与期間	腰椎平均骨密度の変化 (本剤投与前を100%とする)
投与12週後	103.3% (121例)
投与24週後	104.6% (121例)
投与36週後	105.5% (120例)
投与48週後	106.0% (119例)
最終評価時 <sup>*1)</sup>	106.0% (122例)

\*1) 投与48週後又は投与中止時の時点

#### 2. 骨折試験

退行期骨粗鬆症患者を対象とした2年間の第Ⅲ相二重盲検試験(骨折試験)において、本剤群及びプラセボ群の椎体骨折発生率(累積)はそれぞれ10.4%、24.0%であり(相対リスク減少率59%)、プラセボに対して有意な骨折防止効果が確認された(Log-rank検定:p<0.0001)。<sup>8)</sup>

	本剤群 (n=339)	プラセボ群 (n=328)
椎体骨折発生率(累積) <sup>*2)</sup>	10.4%	24.0%
新規椎体骨折発生率(累積) <sup>*3)</sup>	7.8%	18.5%
投与24週後以降の椎体骨折発生率(累積) <sup>*2)</sup>	4.7%	16.6%

\*2) 新規骨折+既存骨折の増悪

\*3) 新規骨折のみ

また、2年間投与による本剤群(83例)の腰椎平均骨密度の変化(本剤投与前を100%とする)は108.3%(最終評価時<sup>\*4)</sup>)で、プラセボに対して有意に大きかった(t検定:p<0.0001)。<sup>8)</sup>

さらに1年間延長して実施された継続試験において、3年間投与による本剤群(194例)の椎体骨折発生率(累積)は、12.4%であった。3年間投与時の1年毎の椎体骨折発生率(累積)は1年目6.7%、2年目3.6%、3年目3.2%であった。3年間投与による本剤群(56例)の腰椎平均骨密度の変化(本剤投与前を100%とする)は110.3%(最終評価時<sup>\*5)</sup>)であった。<sup>9)</sup>

\*4) 投与104週後又は投与中止時の時点

\*5) 投与156週後又は投与中止時の時点

### 【薬効薬理】

#### 1. 作用機序

以下の結果より、ミノドロン酸水和物は破骨細胞内でファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害し、破骨細胞の骨吸収機能を抑制することにより骨代謝回転を低下させると考えられる。

- 1) ラットに投与すると破骨細胞に取り込まれる。<sup>10)</sup>
- 2) *in vitro*において、ファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害する。<sup>10)</sup>
- 3) ウサギ破骨細胞培養系において、破骨細胞数を減少させる。<sup>11)</sup>

## 2. 薬理作用

### (1) 骨吸収抑制作用

ウサギ破骨細胞培養系において、骨からのI型コラーゲン架橋C-テロペプチド遊離を抑制する(*in vitro*)。<sup>12)</sup>

### (2) 骨粗鬆症モデル動物における作用

- 1) ラット卵巣摘出モデルにおいて、尿中デオキシピリジノリン濃度の上昇を抑制し、骨密度及び骨強度の低下を抑制する。<sup>13)14)</sup>
- 2) カニクイザル卵巣摘出モデルにおいて、尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド及びデオキシピリジノリン濃度の上昇を抑制する。また、骨密度及び骨強度の低下を抑制し、骨密度と骨強度には正の相関関係が認められる。<sup>15)</sup>
- 3) ラットステロイド誘発モデルにおいて、尿中デオキシピリジノリン濃度の上昇を抑制し、骨密度及び骨強度の低下を抑制する。<sup>16)</sup>
- 4) ラット不動化モデルにおいて、骨密度の低下を抑制する。<sup>16)</sup>

### (3) 骨石灰化に及ぼす影響

正常ラットにおいて、骨量を増加させる用量の100倍量まで、石灰化障害は認められていない<sup>17)</sup>。また、ラット及びカニクイザル卵巣摘出モデルにおいて、類骨幅の増大は認められていない。<sup>14)15)</sup>

### (4) 骨折治癒に及ぼす影響

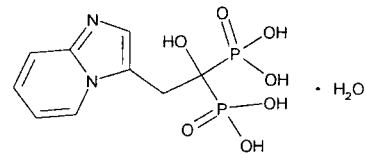
ラット腓骨骨折モデルにおいて、臨床用量の約1.5倍以上の用量で仮骨の吸収を遅延させたが、臨床用量の約15倍の用量まで骨強度の低下は認められていない。<sup>17)</sup>

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:ミノドロン酸水和物(Minodronic Acid Hydrate)

化学名:[1-Hydroxy-2-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)ethylidene]bisphosphonic acid monohydrate

構造式:



分子式:C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O

分子量:340.16

融点:約250°C(分解)

性状:本品は白色～微帯赤白色の結晶又は結晶性の粉末である。本品は水に極めて溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

### 【包装】

錠1mg:100錠(PTP)、140錠(PTP)、500錠(バラ)

### 【主要文献及び文献請求先】

#### 1. 主要文献

- 1) 上里一雄ほか:薬理と臨床 18 (Suppl.1) ○, 2008
- 2) 前田 彰ほか:薬理と臨床 18 (Suppl.1) ○, 2008
- 3) 上里一雄ほか:薬理と臨床 18 (Suppl.1) ○, 2008
- 4) 前田 彰ほか:薬理と臨床 18 (Suppl.1) ○, 2008
- 5) 碓井孝志ほか:薬理と臨床 18 (Suppl.1) ○, 2008
- 6) 碓井孝志ほか:薬理と臨床 18 (Suppl.1) ○, 2008
- 7) 社内報告書:第Ⅲ相二重盲検骨密度試験
- 8) 社内報告書:第Ⅲ相二重盲検骨折試験
- 9) 社内報告書:第Ⅲ相骨折継続投与試験
- 10) 野崎一敏ほか:薬理と臨床 18 (Suppl.1) ○, 2008
- 11) 社内報告書:破骨細胞数減少作用
- 12) 森 裕史ほか:薬理と臨床 18 (Suppl.1) ○, 2008
- 13) 森 裕史ほか:薬理と臨床 18 (Suppl.1) ○, 2008
- 14) Tanaka M.et al.: Bone 43: 894, 2008
- 15) Mori H.et al.: Bone 43: 840, 2008
- 16) 森 裕史ほか:薬理と臨床 18 (Suppl.1) ○, 2008
- 17) 野崎一敏ほか:薬理と臨床 18 (Suppl.1) ○, 2008

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社 営業本部D Iセンター  
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号  
フリーダイヤル 0120-189-371

【製造販売】

アステラス製薬株式会社  
東京都板橋区蓮根3丁目17番1号